

癌抑制遺伝子p53の転写制御分子Sp110の同定と細胞老化における生理的役割

橋本直子、田中知明、龍野一郎

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学

【背景と目的】 p53は細胞周期停止・アポトーシス・老化など多彩な生理作用を発揮するが、それは主にp53が配列特異的な転写因子として機能し、標的遺伝子を転写活性化することで制御される。我々はプロモーター選択性のメカニズムを明らかにするため、ChIP assayとプロテオミクスの手法を応用してp53クロマチン複合体に含まれる機能的分子群を解析し、複数の選択的転写制御候補分子を同定することに成功した(Tanaka et al, Cell, 2007)。その中の一つ、Sp110は、PML-nuclear body protein Sp100とhomologyを持ち、IFNにより誘導される転写共役因子である。そのC末端部にbromodomainを持ち、ホルモン核受容体の転写共役因子としての可能性も示されている。そこでp53の選択的転写活性化におけるSp110の役割を中心に検討した。

【結果】 Sp110がp53複合体に会合していることが確認された。また、ヒト大腸癌細胞株に抗癌剤によるDNA傷害を与えると、p53の活性化とそれに続く下流遺伝子の発現誘導が認められ、異なる細胞応答がp53依存的に引き起こされた。さらにこのモデルを用いて、siRNAでSp110をサイレンシングするとDNA傷害時の細胞死が増加し、p53下流遺伝子の発現誘導に変化が認められた。一方、ヒト正常線維芽細胞株を用いて細胞老化に対するSp110の役割を検討したところ、p53やSp110をノックダウンするとSA- β gal陽性細胞数が減少し、細胞老化が抑制される傾向が観察された。

【考察】 これらの結果は、Sp110がp53下流遺伝子の選択的転写活性化に影響することを示している。Sp110がp53とクロマチン複合体を形成し、下流遺伝子の選択的転写調節を介して、アポトーシスと細胞老化経路のスイッチング的な役割を果たしている可能性が示唆された。